Aus: Städtisches Krankenhaus Neukölln, 1. Innere Abteilung
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Holldack

Photometrische Bestimmung des Restharnvolumens

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thiedig, Monika geb. Bellgardt
Eutin (Geburtsort)

1974

Aus: Städtisches Krankenhaus Neukölln, 1. Innere Abteilung
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Holldack

Photometrische Bestimmung des Restharnvolumens

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Thiedig, Monika geb. Bellgardt

Eutin (Geburtsort)

Referent: Prof. Dr. med. Klaus Holldack

Korreferent: Prof. Dr. R. Nagel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. September 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite	2	Problemstellung
Seite	4	Theorie der Methodik
Seite	5	Ausführung
Seite	6	Labormethodik
Seite	13	Ergebnisse
Seite	18	Diskussion
Seite	20	Literaturverzeichnis

PROBLEMSTELLUNG

Aus verschiedenen Gründen ist die Bestimmung des nach der Miktion in der Blase verbleibenden Urins, des sogenannten Restharns, von klinischer Bedeutung. Ursächlich für eine Restharnerhöhung kommen in erster Linie in Betracht:
Stenosierende Prozesse im Bereich der Prostata, des Blasensphinkters aber auch der Urethra. Ebenso spielen neurogene Störungen der Blasenentleerung in diesem Zusammenhang eine Rolle. Allein das Prostataadenom hat nach Müller und Graul (1) bei jedem dritten Mann jenseits des 50. Lebensjahres funktionelle Bedeutung.
Jede länger bestehende Harnretention führt auf die Dauer zu einer Keimbesiedlung der Blase mit eventueller Ascension in Ureteren und Nierenbecken.
Zur Bestimmung des Restharnvolumens wird bislang allgemein der Blasenkatheterismus angewandt. Diese diagnostische Maßnahme ist aus verschiedenen Gründen problematisch:
Sie stellt einerseits für den Patienten eine Belastung dar und ist andererseits unter der Erfüllung von Sterilitätskautelen recht aufwendig. Selbst wenn diese beachtet werden, beinhaltet sie dennoch die Gefahr einer ascendierenden Infektion. Deshalb sollte ein Blasenkatheterismus - nur wenn unumgänglich - eine therapeutische Maßnahme bleiben. Aus den oben angeführten Gründen sind Versuche von verschiedenen Autoren unternommen worden, die Bestimmung des Restharns ohne Katheterismus durchzuführen (2, 3, 4, 5). Hierbei handelt es sich einerseits

um die Restharnbestimmung mit Hilfe von Radioisotopen und andererseits um eine Farbstoffmethode, wobei Phenolsulfonphthalein zur Anwendung gelangt. Trotz des eindeutigen Vorteils gegenüber dem Blasenkatheterismus (fehlende Keimascension) haben sich diese katheterlosen Untersuchungen klinisch bislang nicht durchsetzen können.

Die Gründe hierfür liegen offenbar einerseits in den umfangreichen technischen apparativen Voraussetzungen bei relativ hoher Fehlerbreite des Ergebnisses und andererseits in dem gegenüber dem Katheterismus verhältnismäßig großen Zeitaufwand. Ausgehend von der Tatsache, daß Blasenurin zur antibiographischen Untersuchung durch suprapubische Punktion entnommen werden kann, ist es möglich, die Farbstoff-Methode ohne wesentlichen Mehraufwand mit dieser Punktion zu verbinden.

Da vielfach bei chronisch erhöhtem Restharnvolumen ein Harnwegsinfekt hinzutritt, ist die Kombination dieser beiden diagnostischen Maßnahmen mittels nur einer suprapubischen Punktion sinnvoll.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Farbstoffmethode zum Zwecke einer wesentlichen Vereinfachung so zu modifizieren, daß sie allgemein bei annähernd gleicher Genauigkeit und den oben beschriebenen Vorteilen gegenüber dem Katheterismus zur routinemäßigen Anwendung unter stationären Bedingungen gelangen kann.

THEORIE DER METHODIK

Verteilt man in einem unbekannten Volumen eine bekannte Menge eines Farbstoffes, so kann man aus der Konzentration des Farbstoffes in einem Teilvolumen das Gesamtvolumen berechnen nach der Formel

$$V = \frac{m}{c}$$

Analog gilt für Teilvolumina

$$V_i = \frac{m_i}{c}$$

Für die vorliegende Untersuchung ist:

V: das Gesamtvolumen der Harnblase vor dem Urinieren

m: die bekannte Menge des Farbstoffes

c: die Farbstoffkonzentration im Urin.

Daraus ergibt sich die Berechnung des Restharns wie folgt:

$$V = V_1 + V_2$$

wobei V_1 das urinierte und damit meßbare Harnvoluen und V_2 das gesuchte retinierte Harnvolumen darstellt.

Die Menge m setzt sich analog dazu aus

$$m = m_1 + m_2$$

zusammen, wobei m_1 die photometrisch bestimmbare Menge des Farbstoffes im ausgeschiedenen Urin ist. m_2 ist die im Restharn gelöste restliche Menge des Farbstoffes.

Es ist

$$V_1 + V_2 = \frac{m_1 + m_2}{c}$$

Für das Teilvolumen V_2 gilt:

$$V_2 = \frac{m_2}{c}$$

Dies gilt nur unter der Voraussetzung gleicher Konzentrationen in V_1 und V_2, d.h.: Vor dem Urinieren muß der Farbstoff in der Blase gleichmäßig verteilt sein. Da m bekannt ist und m_1 photometrisch bestimmt wird, kann m_2 berechnet werden ($m_2 = m - m_1$) und somit auch das gesuchte Volumen V_2 des in der Blase verbliebenen Harns.

AUSFÜHRUNG

Zur photometrischen Bestimmung der Farbstoffkonzentration mußte eine Eichkurve durch eine einmalig auszuführende Verdünnungsreihe ermittelt werden.
Wir verwandten Phenolsulfonphthalein* in der Konzentration von 6 mg Farbstoff in 10 ml Aqua dest. gelöst unter Berücksichtigung der von dem Hersteller angegebenen Richtlinien.
Die Technik der Punktion setzt eine ausreichend gefüllte, aber nicht überdehnte Blase voraus. Zweckmäßigerweise uriniert der Patient letztmalig morgens den Nachturin. Hiernach trinkt er ca. 1 Liter Flüssigkeit. Nach ca. 1 - 2 Stunden ist die Blase dann soweit gefüllt, daß eine suprapubische Punktion erfolgen kann. Als ausreichend gefüllt kann eine gerade palpable Blase angesehen werden. Eine Lokalanästhesie ist nicht unbedingt erforderlich. Die Punktion sollte nach Hautdesinfektion mit Antiseptika unter Aspiration je nach Dicke der Bauchdecke mit einer ca. 5 - 10 cm langen dünnen Kanüle

* Phenolsulfonphthalein-Lösung Merck, Darmstadt
Art.Nr. 47034

erfolgen. Nachdem eventuell zuvor Blasenurin für ein Antibiogramm entnommen wurde, werden durch die gleiche Kanüle exakt 10 ml der Phenolsulfosphthalein-Lösung unter Druck in die Blase instilliert. Durch 2 - 3malige Aspiration von Urin mit unter Druck erfolgender Reininjektion in die Blase wird eine gute Durchmischung des Blaseninhaltes erreicht. Vergleichsuntersuchungen ergaben, daß weitergehende Maßnahmen zur Durchmischung des Farbstoffes mit dem Urin nicht notwendig sind. Anschließend soll der Patient urinieren. Das Volumen des Spontanharns wird in einem Meßzylinder exakt gemessen. Davon werden 50 ml zur photometrischen Messung der Phenolsulfonphthalein-Konzentration entnommen und in einem geschlossenen Gefäß transportiert.
Die Messung erfolgt bei einer Wellenlänge von

= 546 nm

Wir verwandten ein Photometer der Firma Eppendorf, Hamburg. Es wurde folgende Beziehung zwischen der Phenolsulfonphthalein-Konzentration und der Extinktion ermittelt: siehe Seite 7. Entsprechend dieser Tabelle ergibt sich folgende Gerade: Abb. 1.

LABORMETHODIK

Als Blindwert wird ein Teil Spontanharn mit einem Teil Wasser verdünnt. Für die Probe selbst gibt man 50 ml Spontanharn in einen 100 ml-Meßzylinder, fügt 4 ml 10%ige Natronlauge zu und füllt mit destilliertem Wasser auf 100 ml auf.

PSP*		Extinktion		
mg/%	ml	Messg. 1	Messg. 2	MW
0,0	0,00	0,000	0,000	0,000
0,2	0,33	0,295	0,314	0,305
0,4	0,66	0,572	0,579	0,576
0,6	1,00	0,875	0,895	0,885
0,8	1,33	1,192	1,196	1,194
1,0	1,66	1,449	1,446	1,448
1,2	2,00	1,750	1,755	1,753
1,4	2,33	2,000	2,008	2,004

* Stammlösung Fa. Merck
mit Aqua dest. auf 100 ml aufgefüllt

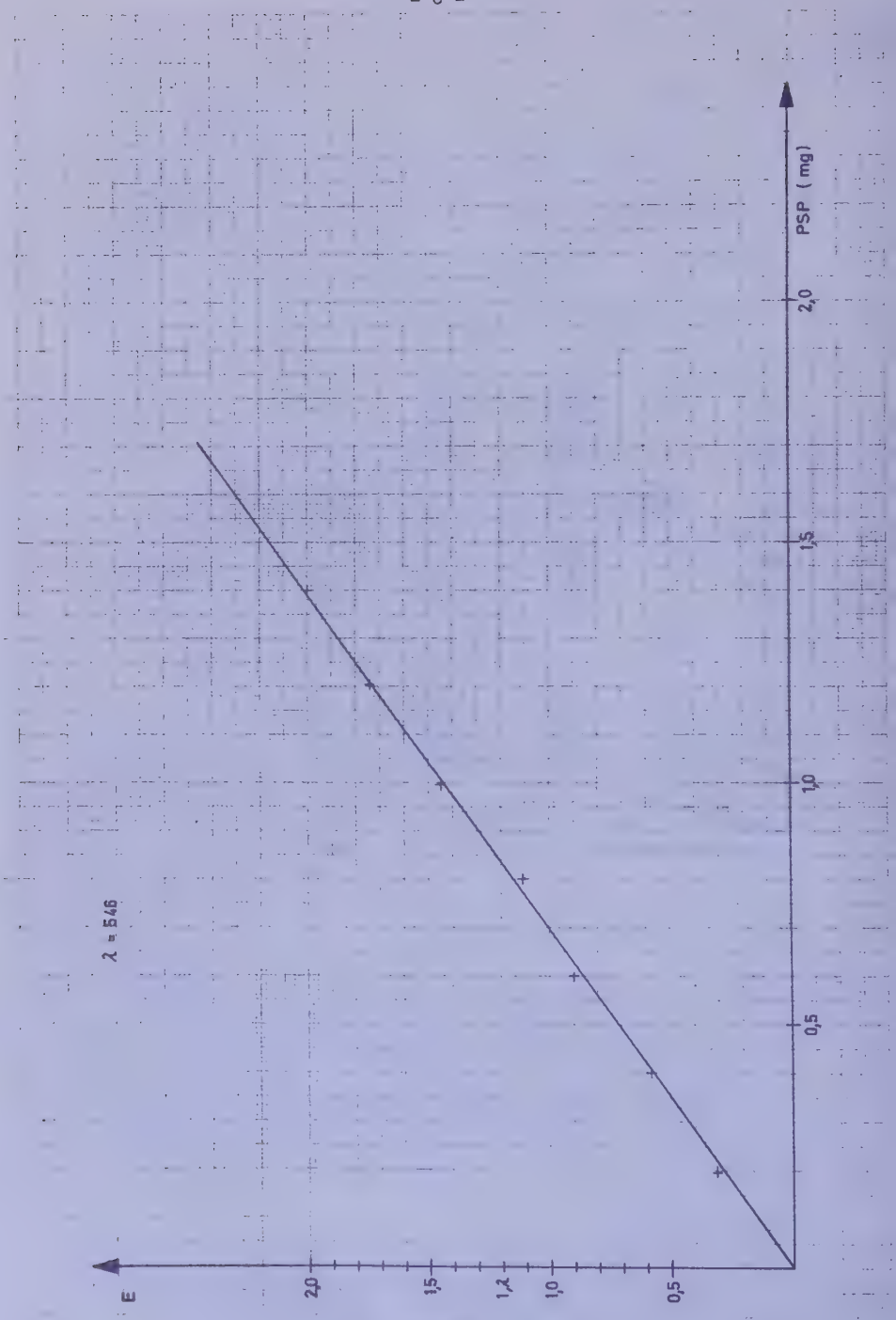

Abbildung 1

Die angegebenen Volumina können beliebig vergrößert und verkleinert werden, wenn ihr Verhältnis zueinander konstant bleibt. Probe und Blindwert müssen, falls Trübungen auftreten, vor der Messung zentrifugiert werden.
Die Extinktion der Probe wird in 1 cm Küvetten bei λ = 546 nm gegen den Blindwert gemessen.

Zur Vereinfachung der Untersuchung wurde für den klinischen Gebrauch ein Nomogramm entwickelt. Hierzu ist es erforderlich, Extinktion und Volumen des Spontanharns zu kennen. Das Restharnvolumen kann dann unmittelbar abgelesen werden.
Mißt man die Extinktion E alkalischer Phenolrotlösungen in Abhängigkeit von der Konzentration c (mg Phenolrot pro 100 ml Wasser), so erhält man in Übereinstimmung mit dem Lambert-Beer'schen Gesetz eine lineare Beziehung

$$E = a \cdot c$$

Die Steigung a wurde experimentell zu 1,446 ermittelt.
Da auf Grund der Ampullengröße immer 6 mg Phenolrot injiziert werden, ist es zweckmäßiger, sich bei der Angabe der Konzentration auf eine konstante Menge Phenolrot statt auf ein konstantes Lösungsmittelvolumen zu beziehen.
Statt x mg Phenolrot pro 100 ml gibt man also 6 mg Phenolrot pro y ml Wasser an. Das Volumen y entspricht dem Volumen der gesamten Harnmenge (Restharn und Spontanharn).
Man kann also die obenstehende Beziehung E = a · c über den Normierungsfaktor 6 · 100 umformen in

$$E = a \cdot \frac{6 \cdot 100 \text{ mg Phenolrot}}{\text{Gesamtharnvolumen [ml]}}$$

oder nach Gesamtharn aufgelöst

$$\text{Gesamtharnvolumen} = \frac{a \cdot 600}{2\,\Sigma}$$

Mit a = 1,446 erhält man

$$\text{Gesamtharnvolumen} = \frac{433{,}8}{E} \quad [\text{ml}]$$

Dieser Funktion liegt das erste Nomogramm zugrunde (Abb.2). Der Gesamtharn ist als Ordinate, die Extinktion als Abszisse aufgetragen.

Zur Auswertung des Nomogramms liest man das zu einem gemessenen Extinktionswert gehörige Gesamtharnvolumen an der Ordinate über die dargestellte Funktion ml Gesamtharn = f (E) ab. Danach legt man eine Gerade durch diesen Punkt sowie den des gemessenen Spontanharns (mittlere Skala). Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der rechten Skala gibt die Menge des Restharns in ml an.

Zur Vereinfachung wurde in einem 2. Nomogramm (Abb. 3) anstatt graphischer Darstellung der Funktion

$$\text{Gesamtharnvolumen} = \frac{433{,}8}{E} \quad [\text{ml}]$$

die zum jeweiligen Gesamtharn gehörige Extinktion maßstabgerecht auf die linke Skala übertragen. Nunmehr erhält man das gesuchte Restharnvolumen über eine Gerade, welche durch die Punkte der gemessenen Extinktion und des Spontanharnvolumens gelegt wird. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der rechten Skala zeigt wieder das Restharnvolumen in ml an.

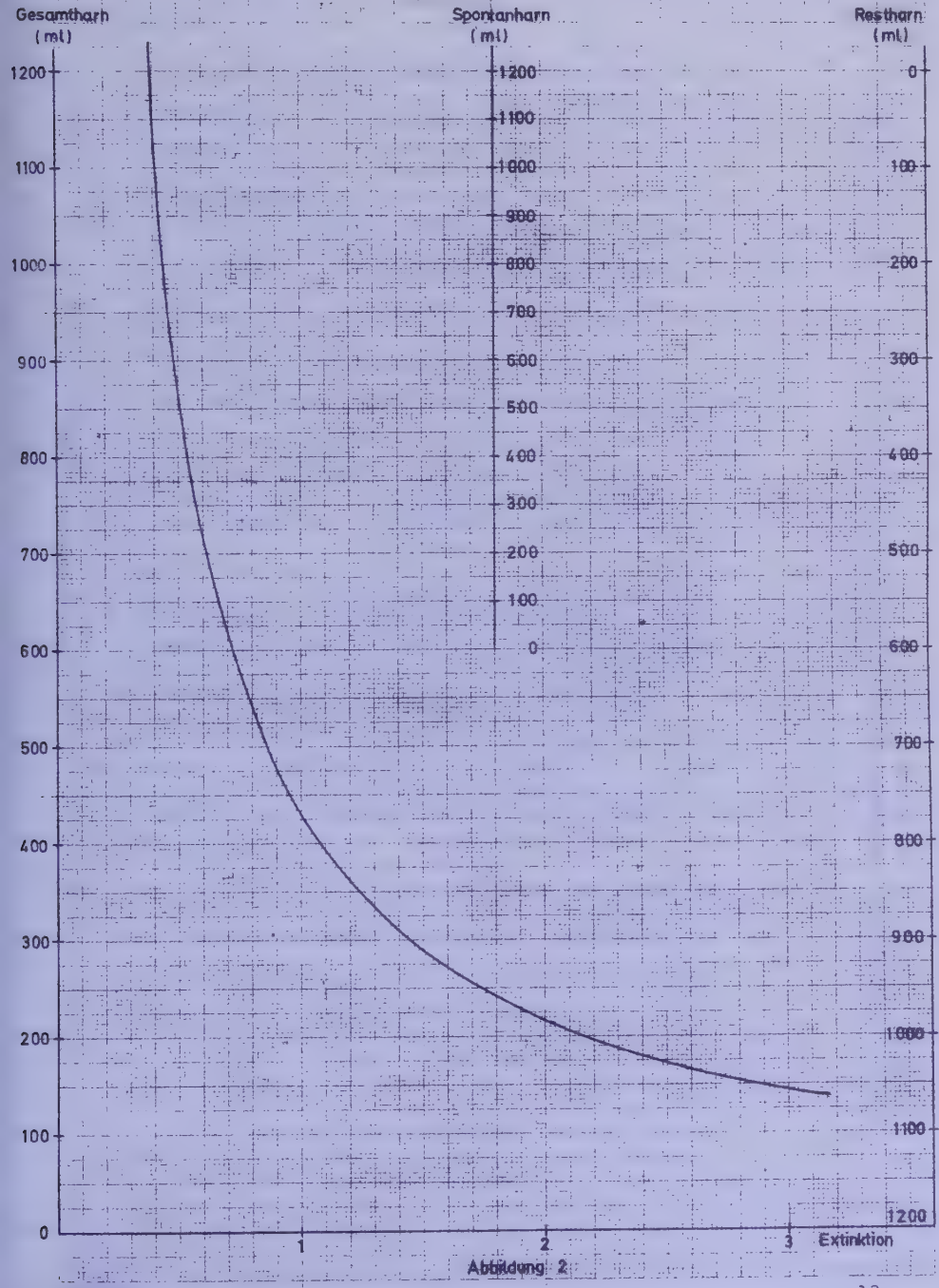
Gesamtharn
(ml)
Spontanharn
(ml)
Restharn
(ml)
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
1
2
3
Extinktion

Abbildung 2

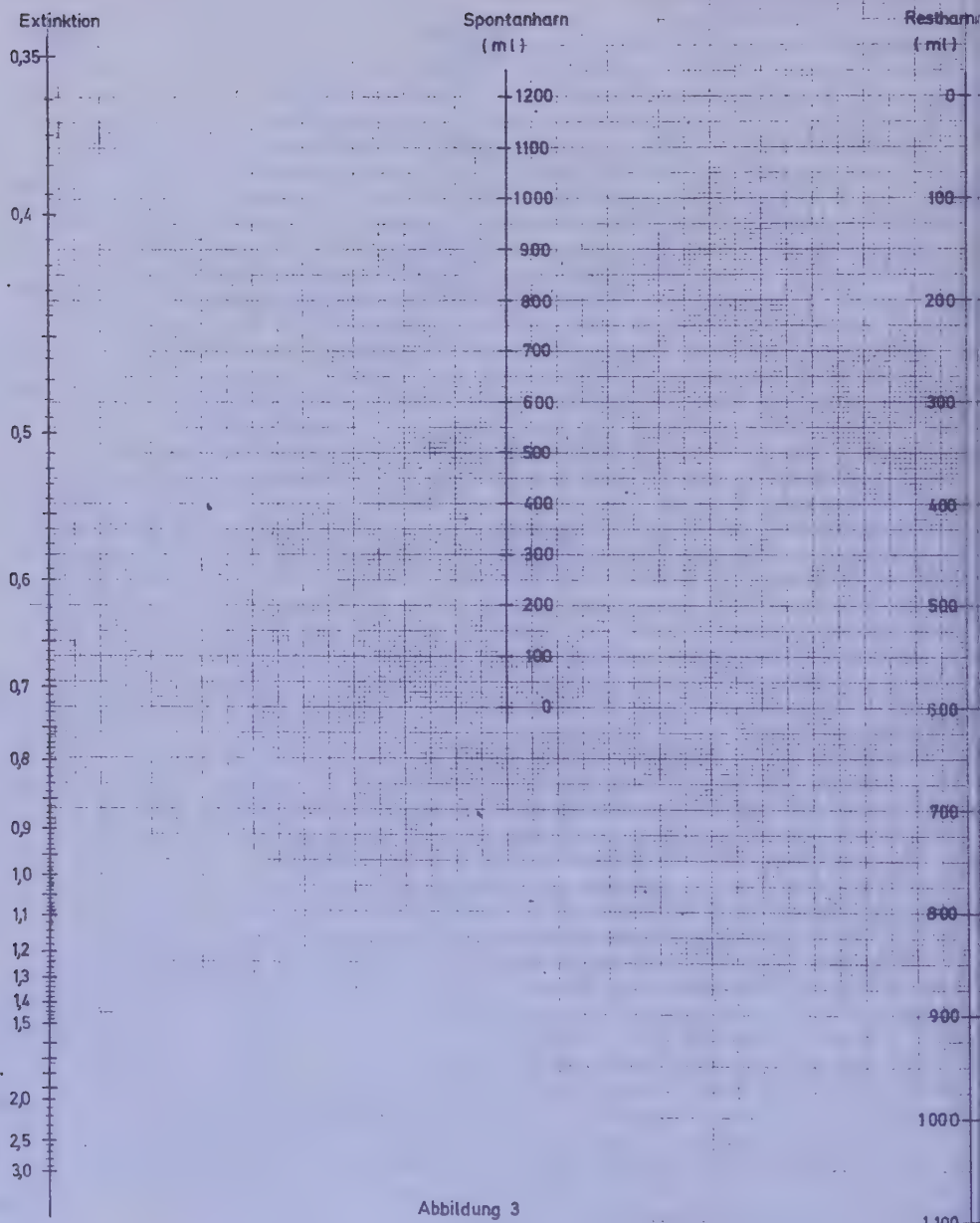
Extinktion
0,35
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1,0
1,1
1,2
1,3
1,4
1,5
2,0
2,5
3,0
Spontanharn
(ml)
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
Restharn
(ml)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1 100
1 200

Abbildung 3

ERGEBNISSE

Es werden die Ergebnisse der vereinfachten Phenolsulfonphthalein-Methode mit denen verglichen, die durch Katheterisieren gewonnen wurden. Dabei ergab sich, daß bei einer mittleren Differenz von 21,6 ml die durch die Farbstoffverdünnungsmethode ermittelten Restharnvolumina geringfügig niedriger lagen als die durch Katheterisieren gemessenen Kontrollwerte. Diese geringe Differenz ist für die klinische Aussagekraft von untergeordneter Bedeutung.

In Abbildung 4 ist die Beziehung zwischen den Ergebnissen der Phenolsulfonphthalein-Methode und den Kontrollwerten dargestellt.

In einer Tabelle (Seite 15f) sind für jede Restharnmessung aufgeführt:

1. Spontanharn (aufgefangene Harnmenge in ml)
2. Extinktion E_o bei λ = 546 nm (Leerwert =Spontanharn gemessen gegen Wasser)
   E = mit Natronlauge versetzter Urin gemessen gegen Wasser ($\triangle E = E - E_o$)
3. Die durch das Phenolsulfonphthalein-Verfahren ermittelte Restharnmenge in ml.
4. Durch Katheterisieren gewonnener Restharnkontrollwert
5. Das Gesamtharnvolumen (Spontanharn + Katheterurin)

Die Messungen sind in Abhängigkeit von den Gesamtharnvolumina (Spontanharn + Katheterurin) aufgeführt.

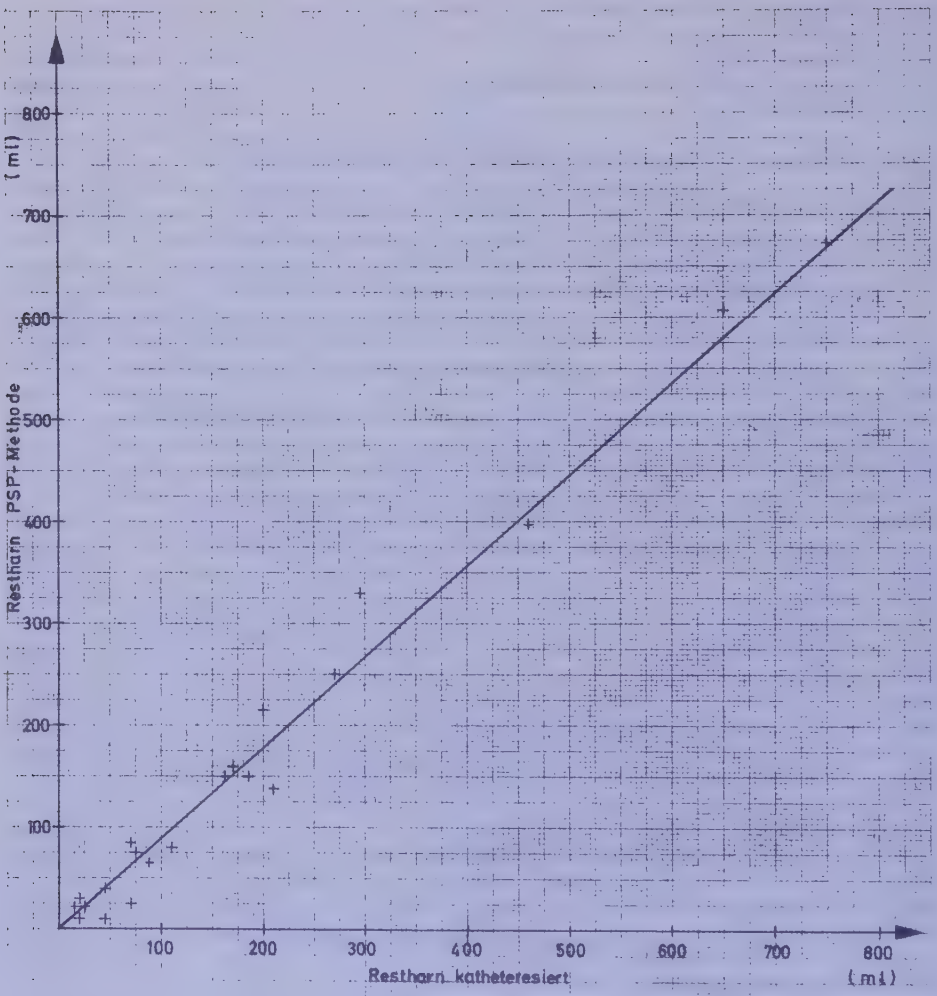
Resthärn PSP-Methode (ml)
800
700
600
500
400
300
200
100
100
200
300
400
500
600
700
800
Resthärn katheteresiert (ml)

Abbildung 4

Untersuchungs Nr	Patient	Spontanharnvolumen (ml)	Extinktion			Restharnvolumen (ml)		Gesamtharnvolumen (ml)
			E_0 = Leerwert	E	ΔE	PSP	Kath.	
1	K. W.	200	0,080	2,100	2,020	0,9	0	200
2	S. W.	190	0,090	2,270	2,180	10	20	210
3	R. E	245	0,034	1,820	1,786	0	0	245
4	B. E.	250	0,039	1,622	1,583	25	28	278
5	P. F.	79	0,049	1,532	1,483	214	200	279
6	E. B.	197	0,069	1,728	1,659	66	88	285
7	T. H.	310	0,037	1,305	1,268	34	35	345
8	T. B.	195	0,110	1,337	1,227	160	168	363
9	K. H.	400	0,055	1,175	1,120	0	0	400
10	J. A.	260	0,028	1,086	0,058	153	185	445
11	M. W.	220	0,190	1,123	0,927	248	270	490
12	Sch.P.	30	0,124	0,174	0,050	398	460	490
13	W. F.	420	0,111	1,000	0,889	68	75	495
14	H. H.	515	0,017	0,832	0,815	21	15	530
15	Sch.O.	500	0,123	0,970	0,847	10	45	545
16	F. J.	435	0,023	0,872	0,849	77	110	545
17	K.	535	0,016	0,726	0,710	86	69	604
18	W. J.	610	0,046	0,680	0,634	75	73	683
19	M. H.	640	0,117	0,760	0,643	34	72	712
20	S. H.	580	0,024	0,634	0,610	150	162	742
21	H. E.	180	0,081	0,580	0,499	677	750	930
22	M. H.	430	0,190	1,191	1,001	32	22	452
23	M. H.	310	0,103	1,413	1,310	20	22	332

Untersuchungs Nr	Patient	Spontanharnvolumen (ml)	Extinktion			Restharnvolumen (ml)		Gesamtharnvolumen (ml)
			E_0 = Leerwert	E	ΔE	PSP	Kath.	
24	R. K.	375	0,023	0,980	0,857	145	235	610
25	R. K.	538	0,023	0,651	0,628	137	208	746
26	Sch.M.	345	0,037	0,828	0,791	202	333	678
27	Sch.M.	240	0,036	1,583	1,547	39	45	285
28	Sch.F.	50	0,127	0,778	0,651	617	650	700
29	Sch.F.	70	0,204	1,289	1,085	330	295	365
30	O. F.	425	0,132	0,752	0,620	282	350	775
31	O. F.	419	0,129	0,909	0,780	146	175	594

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse fällt auf, daß die Differenz zwischen den beiden ermittelten Restharnvolumina in einigen Fällen (21, 24, 25, 26, 30) überdurchschnittlich groß ist. Diesen ist gemeinsam, daß das Gesamtharnvolumen besonders hoch ist.

1. In diesen Fällen von hohem intravesikalen Urinvolumen mit Überdehnung der Blase wird ein Rückstau in Ureteren und Nierenbecken erfolgen. Da das extravesikale Urinvolumen nicht mehr an der gleichmäßigen Durchmischung mit dem injizierten Farbstoff teilnimmt, wrd es deshalb bei der Phenolsulfonphthalein-Restharnmethode nicht erfaßt.

   Beim Katheterisieren wird mit sinkendem Blaseninnendruck jenes extravesikale Volumen in die Blase einströmen und damit als Restharn erfaßt werden. Zur Bestätigung dieser Annahme wurden in einigen Fällen (26/27, 30/31) die Untersuchungen bei geringerer Blasenfüllung wiederholt.

2. Weiterhin können eventuell unterschiedliche Ergebnisse bei beiden Methoden mit einer durch Abflußbehinderung verzögerten Miktion erklärt werden. Zum Beispiel betrug im Falle 21 der Miktionsvorgang 17 Minuten!!!
   Bei der nachfolgenden Restharnmessung durch Katheterisieren erscheint nunmehr eine zusätzliche, während der Miktion sezernierte Urinmenge, die naturgemäß in die Phenolsulfonphthalein-Messung nicht eingehen konnte.

3. Ähnliche nicht an der Farbstoffdurchmischung teilnehmende "tote" Volumina ergeben sich auch bei Blasendivertikeln.

4. Für die suprapubische Blasenpunktion galten als relative Kontraindikation eine unzureichend gefüllte Harnblase, ein Zustand nach Unterbauchoperation mit Vernarbungen sowie bekannte schwere Blutgerinnungsstörungen. Unter Berücksichtigung dieser Bedingungen wurden keine Komplikationen beobachtet.

DISKUSSION

Anhand der vorliegenden Untersuchungen kann die katheterlose Restharnbestimmung durch Farbstoffverdünnung folgendermaßen beurteilt werden.

Ausreichende Genauigkeit und Aussagekraft sind mit folgenden Vorteilen verbunden:

1. Die Gefahr der Keimverschleppung, wie sie als Folge des Katheterisierens zu beobachten ist, wird vermieden.
2. Eine Blasenpunktion nach der beschriebenen Methode stellt eine geringe physische und psychische Belastung für den Patienten dar.
3. Methodisch ist die beschriebene Restharnbestimmung einfach, von geringem technischen Aufwand und leicht zu erlernen.
4. Da Blasenpunktionen zur antibiographischen Urinuntersuchung wegen der Vorteile dieser Entnahmetechnik durchgeführt werden, bietet sich eine Kombination mit der Restharnbestimmung durch Farbstoffverdünnung an.

5. Gegenüber der von Schmutziger (5) beschriebenen Methodik wurden mit der vorliegenden Untersuchung folgende methodische Vorteile erarbeitet, die eine wesentliche Vereinfachung des Untersuchungsgangs darstellen:

   Der Farbstoff wird ohne weitere Vorbereitung in der handelsüblichen Form instilliert.

   Da der Spontanurin vorverdünnt wird, war ein Abzentrifugieren von Trübungen nur in wenigen Ausnahmen notwendig.

   Die wesentliche Verbesserung gegenüber den bekannten Arbeiten (1, 2, 3, 4, 5) besteht in direkter Ermittlung des Restharnvolumens aus dem Extinktionswert mit Hilfe eines Nomogramms (Abb. 2, 3).

6. Nach den vorliegenden Ergebnissen läßt sich die beschriebene verbesserte Farbstoffmethode zur Ermittlung des Restharnvolumens - zumal in Kombination mit der Urinentnahme für ein Antibiogramm - relativ einfach als Routineuntersuchung durchführen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Müller, H., E. H. Graul:
Die katheterlose Restharnbestimmung mit
Radiojod-Hippursäure. Dtsch. Ärztebl. 46 (1970), 3437

2. Gasteyer, K. H., H. Becker, M. von der Ohe:
Restharnbestimmung mit Radioisotopen
Med. Welt (Stuttg.) 18 N.F. (1967), 709

3. Becker, H., K. H. Gasteyer:
Bestimmung des Restharns mit ortho-Jodhippursäure-^{131}
Jod. Diagnostik 3 (1970), 142

4. Magnus, H. E., E. Brauchle, R. Haubrich:
Zur Restharnbestimmung mit Radioisotopen
Radiologe 10 (1970), 418

5. Schmutziger, P.
Restharnbestimmung ohne Blasenkatheterismus
Klin. Wschr. 15 (1965), 827

LEBENSLAUF

Am 10. 12. 1948 wurde ich, Monika Thiedig, geb. Bellgardt als Tochter des Kraftfahrers Bruno Bellgardt und seiner Ehefrau Maria in Eutin geboren. Dort besuchte ich von 1954 - 1958 die Volksschule. Von 1958 - 1967 war ich Schülerin der Carl Maria von Weber - Schule. Im Juni 1967 bestand ich dort das Abitur. Im Wintersemester 1967/1968 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Nach dem Sommersemester 1968 bestand ich das Vorphysikum, nach dem Wintersemester 1969/1970 das Physikum. Am 10. 10. 1969 heiratete ich den Dipl.-Ing. Bernd Thiedig. Am 13. 2. 1971 wurde mein Sohn Christoph Thiedig geboren. Im August 1973 bestand ich das Staatsexamen an der Freien Universität Berlin. Am 1.4.1974 werde ich mit meiner Medizinalassistenten-Ausbildung im Krankenhaus der Berliner Vollzugsanstalten beginnen.

Monika Thiedig